

University of Groningen

Cardiorenal interaction in heart failure

Damman, Kevin

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Damman, K. (2009). *Cardiorenal interaction in heart failure*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse Samenvatting



Hartfalen (HF) is niet alleen een syndroom dat wordt gekarakteriseerd door symptomen en een slechte prognose, maar ook door het veelvuldige voorkomen van co-morbiditeiten. Een deel van de mortaliteit en morbiditeit in HF wordt dan ook toegeschreven aan deze nevendiaagnoses. Van deze co-morbiditeiten is nierfalen mogelijk de belangrijkste, en de combinatie van hart en nierfalen samen wordt dan ook vaak het ‘cardiorenale syndroom’ genoemd, ook als is de definitie van dit syndroom nog niet onomstotelijk vastgelegd. Er zijn een aantal belangrijke aspecten gesuggereerd als de hoeksteen van het syndroom, namelijk: a) de observatie dat het gezamenlijke voorkomen van hart en nierfalen gerelateerd lijkt te zijn aan een ernstig verslechterde prognose, b) de observatie dat beide entiteiten elkaar kunnen verergeren en c) het voorkomen van pathofysiologische processen die zowel aan hart als nierfalen gerelateerd lijken te zijn. In het huidige proefschrift hebben we de specifieke bijdrage van verschillende pathofysiologische mechanismen van nierfalen in hartfalen onderzocht, de relatie met prognose en nieuwe aspecten in cardiorenale interactie, resulterend in nieuwe inzichten in de pathofysiologie van het cardiorenale syndroom (Tabel 1).

In DEEL 1 van het proefschrift hebben we de bijdrage van verschillende pathofysiologische processen op het ontstaan van verminderde glomerulaire filtratie snelheid (GFR) in patiënten met HF onderzocht.

Hemodynamiek: Verminderde renale bloeddoorstroming

In het laatste deel van de 20ste eeuw werd door Ljungman et al aangetoond dat met verminderde cardiale functie, renale bloeddoorstroming (RBF) disproportioneel snel afnam. Echter, GFR bleef tot een zekere hoogte gepreserveerd door toename in de filtratiefraction. Dit suggereerde dat efferente vasoconstrictie van het glomerulaire apparaat de nierfunctie behield. Met steeds lagere RBF kon GFR niet meer behouden worden, en daalde parallel met RBF.

Met de introductie van angiotensine convertering enzyme inhibitors (ACEi) en angiotensine II receptor blockers (ARB), wordt deze angiotensine II gemedieerde (met name) efferente vasoconstrictie tegengegaan. Dit heeft als consequenties dat RBF toeneemt ten gevolge van verminderde renale vasculaire weerstand (RVR), en dat mogelijk dat door het tegengaan van het GFR preserving mechanisme van efferente vasoconstrictie, een verdere achteruitgang in RBF niet kan worden tegengegaan. In hoofdstuk 1 onderzochten we deze laatste mogelijkheid. We toonden aan dat in patiënten met lagere RBF waarden geen preservatie van GFR optrad. In tegendeel, GFR daalde proportioneel met verminderde RBF, waarbij filtratie fractie stabiel bleef totdat zeer lage RBF waarden werden geobserveerd. In deze laatste patiëntengroep zagen we een toename van RVR, ondanks afname van filtratie fractie, suggererend dat er afferente vasoconstrictie optreedt in deze patiënten. RBF was in ieder geval de belangrijkste bepalende factor van GFR, en zou daarom moeten worden gezien als de belangrijkste hoeksteen van het cardiorenale syndroom.

Hemodynamiek: centraal veneuze druk

In het eerste deel van de 20ste eeuw waren er aanwijzingen dat verhoogde centraal veneuze druk (CVP) een effect op GFR zou kunnen uitoefenen dat onafhankelijk is van het verminderen

Tabel 1. Samenvatting van de eigenschappen van het Cardiorenaal Syndroom.

Eigenschappen van het Cardiorenaal Syndroom
Afgenomen RBF en GFR
Toegenomen veneuze congestie
Albuminurie
Tubulaire Schade
Verslechterende nierfunctie
Diuretica Resistentie
Activatie van het TGF
Anemie
Toegenomen mortaliteit

Afkortingen: GFR: glomerulaire filtratie snelheid, RBF: renale bloed doorstroming, TGF: Tubuloglomerulair feedback mechanisme

van de perfusiedruk over het glomerulair apparaat. Hoge CVP kan leiden tot hogere drukken in de ingekapselde nier, leidend tot hypoxie of verhoging van de hydrostatische druk in het kapsel van Bowman, en kan daardoor GFR reduceren. Hogere CVP kan zelfs worden gelinked aan proteïnurie. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben we meer bewijs geleverd voor een directe link tussen CVP en (geschatte) GFR. In **hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat in patiënten met pulmonale hypertensie en cardiale dysfunctie, hogere CVP leidt tot een verminderde GFR als RBF al afgenomen is. Ondanks gelijke RBF was een hoge CVP in deze groep patiënten gerelateerd aan een lage GFR. Dit kan mogelijk impliceren dat het effect van CVP op GFR onafhankelijk is van RBF. In **hoofdstuk 3** hebben we deze associatie verder onderzocht in een groot cohort patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. In deze populatie vonden we dat patiënten met hogere CVP waarden significant lagere GFR hadden vergeleken met patiënten die normale CVP waarden hadden, onafhankelijk van hartminuutvolume. Aangezien invasieve bepaling van CVP niet mogelijk is in alle patiënten met HF hebben we in **hoofdstuk 4** de relatie tussen niet-invasieve symptomen van veneuze congestie met nierfunctie en prognose onderzocht. In deze studie vonden we dat patiënten met meer symptomen van congestie een significant slechtere nierfunctie hadden. Hoewel deze associatie ook een uiting zou kunnen zijn van excessieve zout en water retentie als respons op verminderde renale bloeddorstrooming, was het effect zelfs sterker in patiënten met de relatief beste linker ventrikel ejectie fracties. Als laatste hebben we aangetoond dat, onafhankelijk van hoge inter-onderzoeker variabiliteit, symptomen van veneuze congestie sterke en onafhankelijke voorspellers zijn van mortaliteit.

Tekenen van nierschade: Albuminurie

Meerdere studies hebben laten zien dat de aanwezigheid van micro/macro albuminurie de ontwikkeling van HF en het risico op HF hospitalisaties voorspelt. Er is echter zeer weinig bekend over de prevalentie, pathofysiologie en relatie met prognose van verhoogde albumine uitscheiding

in patiënten met HF. Tot een derde van alle patiënten met HF lijken microalbuminurie hebben, maar de pathofysiologie van albuminurie in HF is onduidelijk. In aandoeningen anders dan HF wordt albuminurie gezien als marker van vroege glomerulaire schade, of als marker van endotheeldysfunctie. Hogere bloeddruk, en daardoor hogere hydraulische glomerulaire drukken zijn geassocieerd met albuminurie in hypertensie, maar dit lijkt niet het mechanisme in patiënten met HF aangezien deze patiëntengroep eerder een lage glomerulaire druk ervaart. In **hoofdstuk 1** toonden we al aan dat albuminurie beperkt geassocieerd was met verminderde RBF. Dit kan suggereren dat albuminurie in HF geassocieerd is met hypoxische schade. Een ander mechanisme zou een verhoogde CVD kunnen zijn, onafhankelijk van verminderde RBF. Hoewel albuminurie een sterke voorspeller van mortaliteit is in andere patiënten populaties dan HF, moet de relatie tussen albuminurie en prognose in patiënten met HF nog aangetoond worden.

In **DEEL 2** van dit proefschrift hebben we de veranderingen in nierfunctie, en specifiek het voorkomen van verslechtering van nierfunctie (worsening renal function, WRF) in patiënten met HF onderzocht. Hoewel het normale verloop van nierfunctie in HF nog steeds moet worden vastgesteld, suggereren diverse studies dat bijna een derde van alle HF patiënten op enig moment in hun ziekte WRF ervaren. WRF wordt in dit verband gedefinieerd als een toename in serum creatinine van $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dL}$) wel of niet in combinatie met een relatieve toename van serum creatinine van $> 25\%$. In **hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat, wanneer WRF voorkomt, het geassocieerd is met een 60% toename van risico voor mortaliteit, en 30% toename van het risico op HF opnames. Daarnaast hadden patiënten met de slechtste nierfunctie het hoogste risico voor het ontstaan van WRF. Interessant genoeg was er slechts één studie die het effect van verbetering van nierfunctie heeft onderzocht, en toonde aan dat dit geassocieerd is met een meer gunstige prognose.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de relatie tussen het voorkomen van WRF op verschillende punten in tijd, de relatie met prognose en de factoren die geassocieerd zijn met WRF of afnemende GFR in een substudie van de Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). WRF kwam niet alleen vaak voor, maar was ook geassocieerd met een sterke toename in voorkomen van het primaire eindpunt van mortaliteit en HF heropnames. De pathofysiologische mechanismen van het ontstaan van WRF zijn nog niet geheel opgehelderd, maar meerdere studies suggereren dat een verminderde GFR op baseline de belangrijkste voorspeller van het ontstaan van WRF is. Daarnaast worden genoemd: (hoge dosis) diuretica, leeftijd, anemie en diabetes, waarvan de laatste drie ook in onze analyses werden gevonden als belangrijke voorspellers voor het ontstaan van WRF.

In **DEEL 3** van dit proefschrift onderzochten we de aanwezigheid van tubulaire schade als nieuwe entiteit in cardiorenale interactie in HF en onderzochten de verschillende mechanistische en pathofysiologische pathways waarlangs een verminderde nierfunctie leidt tot verslechterde prognose.

Hemodynamiek en renine angiotensine systeem activiteit

In HF is een verminderde GFR sterk gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit. Het is daarom belangrijk te weten welke aspecten van de pathofysiologie van verminderde GFR in HF verantwoordelijk zijn voor de slechte overleving van deze patiënten, om zodoende mogelijke specifieke behandelingsdoelen te identificeren. In **hoofdstuk 7** onderzochten we daarom alle factoren geassocieerd met prognose, en hoezeer deze associatie afhankelijk was van de relatie met GFR. In pathway analyse toonden we aan dat een combinatie van verslechterde renale perfusie, filtratie efficiëntie (filtratie fractie), toegenomen extracellulair volume en als consequentie hemodilutie en anemie, verantwoordelijk waren voor het totale effect van GFR op prognose. Deze bevindingen bevestigen wederom het belang van zowel verminderde renale perfusie als veneuze congestie, niet alleen in de pathofysiologie van verminderde GFR in HF, maar ook in de relatie met prognose.

Naast pathways afhankelijk van GFR vonden we dat plasma renine activiteit (PRA) de enige factor was, die onafhankelijk van renale bloeddorstrooming geassocieerd was met prognose. Deze observatie werd gedaan ondanks het feit dat alle patiënten op ACEi of ARB therapie stonden. De onderliggende pathofysiologie van dit effect is moeilijk te doorgronden. Redenen zouden kunnen zijn: ACE-escape, hogere dosis ACEi voor patiënten met de slechtste prognose, verslechterende nierfunctie en een direct (pro) fibrotisch effect van renine zelf via de (pro) renine receptor. Samenvattend lijken onze resultaten te suggereren dat behandeling met ACEi of ARB resulteert in hogere PRA spiegels, die geassocieerd zijn met verminderde overleving. Dit kan betekenen dat therapie die specifiek gericht is op PRA effectief zou kunnen zijn bovenop ACEi of ARB therapie, zoals later zal worden toegelicht.

Anemie

Naast nierfalen komt anemie veelvuldig voor in patiënten met HF. Hoewel er nog steeds discussie is over de precieze pathofysiologie van anemie in HF, bestaat deze ten minste uit erythropoietine (EPO) resistentie, ijzerdeficiëntie, en zoals we hebben aangetoond in **hoofdstuk 7**, hemodilutie en verminderde RBF. Het samen voorkomen van nierfalen en anemie in hartfalen is geassocieerd met een sterk verhoogd mortaliteitsrisico. Deze is veel hoger is dan mag worden verwacht aan de hand van de individuele bijdrage van zowel nierfalen als anemie. Deze interactie suggereert dat beide entiteiten elkaar kunnen verergeren, resulterend in een extreem hoge mortaliteit. De pathway analyse in **hoofdstuk 7** geeft hierin enig inzicht. Zowel anemie als nierfalen zijn gerelateerd aan verminderde renale perfusie en hemodilutie, die beide individueel relateren aan prognose. De combinatie van anemie en nierfalen kan daarom via vergelijkbare pathways leiden tot sterk verminderde overleving, die de sterkte van deze associaties met prognose kunnen vergroten.

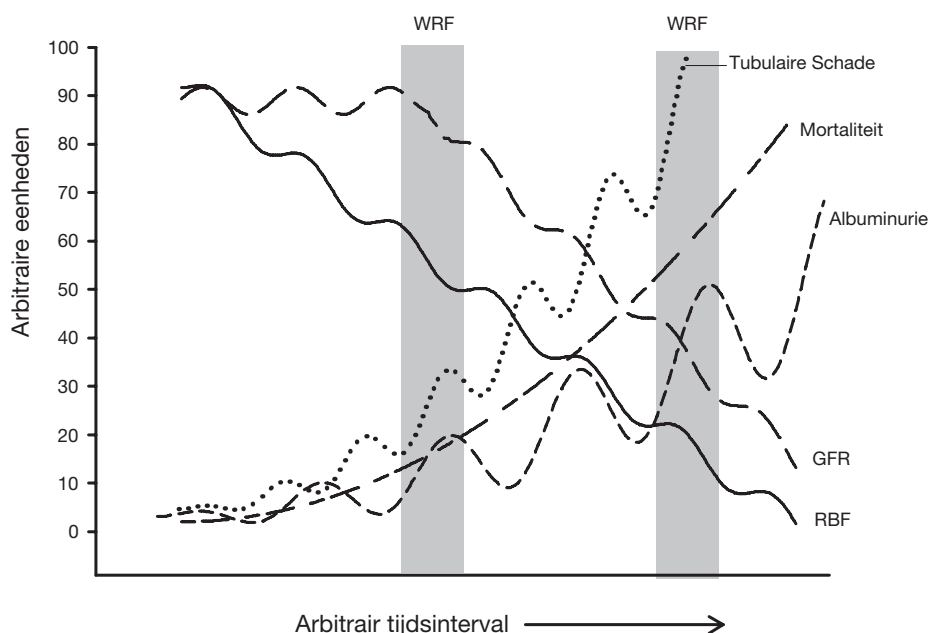
Tekenen van nierschade: Tubulaire schade

In nierziekten wordt niet alleen albuminurie vaak geobserveerd, maar ook tubulaire schade is prevalent. Echter, in HF zijn er weinig tot geen gegevens over de prevalentie en het pathofysiologisch belang van tubulaire schade. Er zijn diverse specifieke urine markers van

tubulaire schade, waaronder N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), kidney injury molecule 1 (KIM-1), en neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL). Deze markers zijn uitvoerig beschreven en onderzocht in zowel acuut als chronisch nierfalen.

In **hoofdstuk 8** hebben we aangetoond dat urine NGAL concentraties verhoogd zijn in patiënten met chronisch HF. In deze proof of concept studie waren NGAL concentraties hoger in HF patiënten dan in controles, onafhankelijk van GFR. Dit zou kunnen betekenen dat tubulaire schade kan verergeren, en daardoor hogere concentraties van NGAL over een langere periode kan veroorzaken. In **hoofdstuk 9** onderzochten we de prevalentie en de relatie met nierfunctie en prognose van verschillende tubulaire schade eiwitten in patiënten met HF in meer detail. In vergelijking met urine NGAL concentraties vonden we vergelijkbare patronen met urine NAG en KIM-1 concentraties. Zowel NAG als KIM-1 urine concentraties waren verhoogd in patiënten met HF. Alleen NAG was gerelateerd aan renale perfusie, maar deze observatie versterkt de hypothese dat tubulo-interstitiële schade optreedt wanneer (regionale) renale hypoxie zich ontwikkelt.

De reden waarom zowel NGAL en KIM-1 niet correleerden aan verminderde GFR of RBF moet onderzocht worden in nieuwe studies. Een reden kan zijn dat zowel NGAL en KIM-1 meer specifiek zijn voor tubulaire dan voor glomerulaire disfunctie. Daarnaast stijgen NGAL spiegels snel in respons op tubulaire schade, maar dalen ook weer snel als de initiërende trigger verdwenen is. Deze snelle toename van zowel NGAL als KIM-1 urine concentraties worden ook gezien bij patiënten met acuut nierfalen, en de stijging treedt bijna één dag eerder op dan de



Figuur 1. Hypothetisch verloop van nierfalen en geassocieerde pathofysiologie in hartfalen. Afkortingen: GFR: glomerulaire filtratiesnelheid, RBF: renale bloed doorstroming, WRF: verslechtering van nierfunctie. RBF kan sterk verslechteren over een periode. Als consequentie daalt GFR. WRF kan zich ontwikkelen, en zou geassocieerd kunnen zijn met tubulaire schade en albuminuria, die beiden verslechteren over tijd. De combinatie van verminderde RBF, GFR, tubulaire dysfunctie en albuminurie zal leiden tot sterk toegenomen mortaliteitsrisico.

stijging in serum creatinine. Deze markers kunnen daarom nuttig zijn in het voorspellen van WRF. Deze potentie van deze markers zou vooral in acuut HF belangrijk zijn, en moet verder onderzocht worden.

Naast de bevinding dat de concentraties van tubulaire schade eiwitten verhoogd zijn in patiënten met HF, vonden we dat zowel urine NAG als KIM-1 spiegels significante voorspellers van prognose waren, onafhankelijk van GFR. Dit kan betekenen dat via een heel ander pathofysiologisch mechanisme dan met verminderde GFR, tubulaire schade kan leiden tot een verslechterde prognose. De potentiële rol van deze markers als aangrijpingspunt voor ‘reno-protectieve’ therapie moet en zal de focus zijn van nieuwe studies.

Als laatste zou ook de specifieke plaats van tubulaire schade in de progressie van nierfalen, cardiorenale ziekte en prognose in HF, onderwerp moeten zijn van nieuwe prospectieve studies. In figuur 1 is geïllustreerd hoe de belangrijkste factoren in het cardiorenaal syndroom over de loop van de tijd veranderen. Progressief verslechterende RBF resulteert in afnemende GFR. Daarnaast komt WRF frequent voor, er is toenemende tubulaire schade en albuminurie, en uiteindelijk een hoge mortaliteit.

Toekomstperspectieven

Er bestaat geen informatie over effectieve en veilige behandeling van patiënten met het cardiorenaal syndroom. In het huidige proefschrift hebben we verschillende pathofysiologische interacties tussen hart en nierfalen en het effect op prognose behandeld. Therapieën voor het cardiorenaal syndroom zouden gefocust moeten worden op deze interacties: verminderde RBF, veneuze congestie, maar ook anemie, hypertensie, tubulaire schade en blijvende RAS-activatie. In de praktijk wordt voornamelijk standaard HF therapie voorgeschreven in patiënten met het cardiorenaal syndroom, zoals RAS-blokkers, diuretica en beta-blokkers. Er is echter geen gerandomiseerde studie die de effectiviteit van standaard HF behandeling, of specifiek daarvoor ontwikkelde nier-beschermende therapie in patiënten met gecombineerd hart en nierfalen heeft onderzocht. In tegendeel, grote klinische HF studies hebben patiënten met ernstig nierfalen geëxcludeerd.

Er zijn echter wel nieuwe therapieën in ontwikkeling die (ook) specifiek voor deze patiëntenpopulatie geschikt zou kunnen zijn. Selectieve adenosine A1 receptor antagonisten (AARAs) blokkeren de afferente glomerulaire vasoconstrictie die optreedt wanneer, als respons op meer zoutuitscheiding secundair aan diuretica, het tubuloglomerulaire feedback mechanisme water en zout excretie probeert te minimaliseren. Proof of concept studies met deze AARAs hebben veelbelovende resultaten laten zien in HF en grote klinische trials zijn onderweg om onder andere het effect op nierfunctie en mortaliteit te onderzoeken. Verdere blokkade van het RAS met directe renine remming lijkt een goede kandidaat voor additieve therapie in patiënten met cardiorenaal falen. Eén recente studie in patiënten met HF liet zien dat directe renine remming verdere daling van neurohormonale activatie gaf, zonder ernstige verslechtering van nierfunctie. Ook dit medicijn wordt op dit moment in klinische trials onderzocht, met zowel mortaliteit als nierfunctie als uitkomstmaat. Als laatste kan verbetering van hartfunctie zelf een indirecte manier zijn om GFR te verbeteren. Een methode

om dit te bewerkstelligen in geselecteerde patiënten zou cardiale resynchronisatie therapie (CRT) kunnen zijn. Recente studies hebben CRT inderdaad geassocieerd met verbetering van geschatte GFR. Hoewel de observaties met deze nieuwe behandelingen nieuw licht werpen op nieuwe effectieve therapieën in patiënten met HF en nierfalen, bestaat er tot op heden nog geen evidence based behandeling voor patiënten met het cardiorenaal syndroom.

In het huidige proefschrift hebben we de hoekstenen van het cardiorenaal syndroom in HF onderzocht en becommentarieerd. We hebben bewijs geleverd voor nieuwe pathofysiologische interacties, we hebben nieuwe potentiële aangrijpingspunten voor therapie beschreven en hebben een overzicht gegeven van nieuwe veelbelovende farmacologische therapieën. Echter, de pathofysiologie en behandeling van het cardiorenaal syndroom in HF moet de focus zijn van experimentele, mechanistische en grote, gerandomiseerde onderzoeken om uiteindelijk de prognose te verbeteren in deze groep patiënten met een uitzonderlijk hoge mortaliteit.

